

明 細 書

椎間板ヘルニアの治療方法および治療装置

5 技術分野

本発明は、椎間板ヘルニア自然退縮促進装置及び方法に関するものである。更に詳しくは脱出したヘルニア塊のマクロファージ (Mφ) 浸潤による血管新生を促進し、マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) 活性を亢進することで、修復炎症反応を促進させ、椎間板ヘルニアの

10 自然退縮期間を短縮させる装置に関するものである。

背景技術

椎間板ヘルニアは、椎間板内の髄核および線維輪の膨隆、突出等に起因する疾患であり、この脱出部位が付近の神経を刺激するために四肢ならびに腰痛等の症状が現れる疾患である。椎間板ヘルニアは、下

15 記の4種類に分けられる。

1) 椎間板内の髄核および線維輪の膨隆により、付近の神経が刺激されることにより疼痛等の症状が現れる膨隆型の椎間板ヘルニア。

2) 椎間板内の髄核および線維輪が膨隆後、脊柱管内に突出するが、後縦靱帯を穿破していない、突出型の椎間板ヘルニア。

20

3) 髄核および線維輪がさらに脊柱管内に脱出し、後縦靱帯を穿破しているが、椎間板とは遊離していない、脱出型の椎間板ヘルニア。

4) 髄核および線維輪が脊柱管内に脱出して、さらに、椎間板から遊離している、遊離型の椎間板ヘルニア。

25 例えば、腰椎椎間板ヘルニアは男性に多く、好発年代は男女とも20～40歳代であり、腰痛患者の40%が腰椎椎間板ヘルニアが原因であるとの報告が有る。腰痛は整形外科外来における主訴のトップで

あり、椎間板障害総患者数 34.7 万人（厚生省、1996 年度調査）で増加傾向にある。現在の椎間板ヘルニアの治療法としては、徐痛目的での安静や湿布、消炎鎮痛剤の投与や、牽引、温熱療法、体操などの理学療法、ならびに仙骨硬膜外ブロックや神経根ブロック、椎間板ブロックなどの神経ブロック療法などの保存療法が 7 割を占め、その他、
5 保存療法抵抗性の患者の治療ならびに早期社会復帰を目的とした椎間板切除手術、経皮的レーザー椎間板切除術などの手術療法が行われている。

現行の保存療法では、下記のような問題が示唆されている。

- 10 (1) 治療期間が 3 ヶ月～1 年間以上と非常に長い。
- (2) 保存療法で椎間板ヘルニアの治癒が認められない場合には、侵襲的な手術療法を行なわなければならない。
- (3) 患者によっては痛みが消失すると病態が完治したものと誤認し、再度ヘルニアを起こす場合が多々ある。

15 近年、MRI の解析結果から、椎間板ヘルニアは自然治癒することが明らかとなった。臨床症状などから、椎間板ヘルニア自然退縮の特徴として、1) 血行が良い程自然退縮する傾向が強い、2) 脱出したヘルニア塊にはマクロファージ (Mφ) を含む T リンパ球の浸潤が亢進されている、3) 新生血管の増生を認める肉芽組織の存在が確認されている、
20 4) MMP-3 (ストロムライシン-1) 活性が亢進されている、などが挙げられる。自然退縮のメカニズムを解明する為の基礎研究として、マウス椎間板と Mφ の共存培養による椎間板ヘルニア炎症反応を模擬した in vitro モデルが開発されており、椎間板湿重量の減少、MMP-3 活性の亢進などが確認されている (Hirota H 他、The Journal of Clinical
25 Investigation, Vol.105, 2000)。従って、最近では椎間板ヘルニア治療において、少なくとも 3 ヶ月間は保存療法を実施する事が推奨されており、治癒期間が短く、治療効果が期待できる非侵襲的な新規保

存療法の開発が望まれている。

発明の開示

ヘルニア塊を血行に暴露することで、新生血管の増生、Mφの浸潤が
5 起こり、MMPによる組織分解が行われている可能性がある。本発明は、
かかる推定のもとに、椎間板ヘルニアの新たな治療方法を提供するこ
とを目的とする。そして、椎間板ヘルニア自然退縮期間の短縮し、椎
間板切除などの手術療法を回避し、非侵襲的に治療する方法およびそ
の装置を提供する。

10 本発明者らは、椎間板ヘルニア疾患に伴う Mφによる血管新生なら
びに MMP 活性亢進に対して、それらの活性を向上させ、椎間板ヘルニ
アを改善する方法について鋭意検討を行った結果、以下の装置および
方法を見出した。

即ち本発明は、超音波照射により椎間板ヘルニア脱出部位の自然退
15 縮を促進させる装置であり、少なくとも1つの超音波トランスデュー
サー、超音波発信器及び超音波トランスデューサーの椎間板ヘルニア
脱出部位への装着手段を備えた椎間板ヘルニア自然退縮促進装置を提
供するものである。また本発明は、かかる超音波トランスデューサー
から照射する超音波が、周波数 1.3~2MHz、繰り返し周期 100~1,000Hz、
20 パースト幅 10~2000 μ s、出力 1~100mW/cm² (SATA: Spatial
Average-Temporal Average、空間時間平均)の超音波を照射する手段
であることを特徴とし、特に該超音波が、周波数 1.5MHz、繰り返し周
期 1kHz、パースト幅 200 μ s、出力 30mW/cm²の超音波であることを特
徴とする椎間板ヘルニア自然退縮促進装置を提供するものである。

25 また本発明は、椎間板ヘルニア脱出部位に対して、皮膚表面から超
音波を照射することを特徴とする椎間板ヘルニア自然退縮促進方法を
提供するものである。その中でも該超音波が、周波数 1.3~2MHz、繰

り返し周期 100~1,000Hz、パースト幅 10~2000 μ s、出力 1~100mW/
cm² (SATA: Spatial Average-Temporal Average、空間時間平均) の
超音波であることを特徴とし、特に該超音波が、周波数 1.5MHz、繰り
返し周期 1kHz、パースト幅 200 μ s、出力 30mW/cm² の超音波であるこ
5 とを特徴とする椎間板ヘルニア自然退縮促進方法を提供するものであ
る。

また本発明は、椎間板ヘルニア脱出部位に対して、皮膚表面から超
音波を照射することを特徴とする椎間板ヘルニア治療方法を提供する
ものである。特に該超音波が、周波数 1.3~2MHz、繰り返し周期 100
10 ~1,000Hz、パースト幅 10~2000 μ s、出力 1~100mW/cm² (SATA:
Spatial Average-Temporal Average、空間時間平均) の超音波である
ことを特徴とし、その中でも、特に該超音波が、周波数 1.5MHz、繰り
返し周期 1kHz、パースト幅 200 μ s、出力 30mW/cm² の超音波であるこ
とを特徴とする椎間板ヘルニア治療方法を提供するものである。

15

図面の簡単な説明

図 1 は、本発明の椎間板ヘルニア自然退縮促進装置の外観図である。

図 2 は、本発明の椎間板ヘルニア自然退縮促進装置本体のブロック
ダイアグラム図である。

20 図 3 は、本発明の椎間板ヘルニア自然退縮促進装置の超音波ヘッド
モジュールのブロックダイアグラム図である。

図 4 は、実験用超音波照射装置の外観図ならびにフレーム概略図で
ある。

図 5 は、椎間板湿重量の変化を示した図である。

25 図 6 は、ELISA 法測定によるオステオポンチン濃度を示した図であ
る。

図 7 は、ELISA 法測定による MCP-1 濃度を示した図である。

図 8 は、HE 染色画像である。

図 9 は、MMP-3 染色画像である。図中の矢印は陽性反応を示している。

図 10 は、細胞外基質における MMP-3 免疫染色結果に関してまとめた図である。

図 11 は、アポプ・タグ染色結果に関してまとめた図である。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明について詳細に説明する。

10 [椎間板ヘルニア自然退縮促進装置]

本発明の椎間板ヘルニア自然退縮促進装置は、超音波照射によりヘルニア部位に対する Mφ などの組織球からの炎症反応に関連した因子の放出を亢進させ、その結果、脱出した椎間板内の血管新生ならびに組織分解に関連した液性因子を増加させ、退縮を促進する装置であり、
15 少なくとも 1 つの超音波トランスデューサー、超音波発信器及び該超音波トランスデューサーのヘルニア部位への装着手段を備える。照射される超音波は、熱をほとんど発生しないような低出力の超音波であり、具体的には周波数 1.3~2MHz、繰り返し周期 100~1,000Hz、パースト幅 10~2000 μ s、出力 100mW/cm² (SATA) 以下、好ましくは、1
20 ~100mW/cm² (SATA) の低出力超音波である。照射方法としては、1 日 20 分間低出力超音波パルスを患部に伝わるようにし、連続した期間照射をすることが好ましい。かかる装置として、米国 Exogen 社の超音波出力ユニット (SAFHS2000J-TM) を用い、超音波出力の特性としてパースト幅 200 μ s、周波数 1.5MHz、1kHz の繰り返し周期、出力 30mW/cm²
25 で行うことが出来る。

超音波発信器の構成については、図 1 に示すように、本体内部に設けられた超音波発信器からの信号を、ケーブルを介して超音波トラン

スデューサーを内蔵した超音波治療ヘッドモジュールに送信し、上記特性の超音波パルスを、患部に近接した体外より経皮的に照射する非侵襲的治療装置である。超音波治療ヘッドモジュールと皮膚との接触面は超音波伝搬性のゲルを介して行うことにより減衰無く照射することが出来る。

[本体]

本体は、図 2 に示すように電源、記憶演算装置、入出力装置で構成される。

10 1) 電源：

電池は充電不可能な高容量タイプのリチウム電池を用いる。電源スイッチはなく、前面パネルの操作により電源が入り、20 分間の治療が完了すると自動的に電源が切れる。また、誤操作による超音波出力がないように、スタートボタンは 2 回押されなければ超音波は出力されない。なお、超音波治療ヘッドモジュールへも同じ電池から電力が供給される。

2) 記憶演算装置：

プリント基板には CPU（中央制御装置）が搭載されており、治療時間の管理ばかりでなく、超音波治療ヘッドモジュールの動作や装着状態の監視および自己診断を行う。また、バックアップメモリに患者の治療記録が記憶され、必要に応じて取り出せるよう設計する。

3) 入出力装置：

操作スイッチ、液晶表示盤、ブザーの他に、接続ケーブルを通して治療ヘッドモジュールの制御と電力供給が行われる。超音波治療ヘッドモジュールの制御信号としては、超音波パルスバースト幅 200Hz、繰返し周期 1KHz の信号を送る。また、超音波治療ヘッドモジュールからはトラブル信号が送り返される。

[超音波治療ヘッドモジュール]

超音波治療ヘッドモジュールは、図 3 に示すように、発振装置、超音波波形合成装置、超音波生成装置および異常検出装置で構成される。

5 本体への接続ケーブルは一体型となっている。

1) 発振装置：発振装置は、1.5MHz の超音波信号を生成する。

2) 超音波波形合成装置：本体からの制御信号と 1.5MHz 超音波信号を合成して、治療用超音波、すなわち超音波周波数：1.5MHz、超音波出力：30mW/cm²、パースト幅：200 μ s、繰返し周波数：1kHz の信号特性
10 を有する波形の電気信号を生成する。

3) 超音波生成装置：圧電セラミックには電圧をかけると微小な歪みが生じる性質がある。これを利用して超音波波形合成装置で作られた電気信号をトランスデューサー内部の圧電セラミックに与え、トランスデューサー表面に縦方向の振動(超音波)を作り出して治療に応用する。
15 圧電セラミックの背面には、超音波吸収体を貼り付け、超音波もれを防止する。

4) 異常検出装置：治療ヘッドは固定具への固定と超音波伝導用ゲル不足を検出して本体に送信し、液晶表示とアラームで患者に警告する。治療ヘッドと固定具との固定不良の検出には、固定部分の物理的な接
20 触を導電性の有無で判定する。ゲル不足の検出は、ゲル不足による超音波振動子の共振状態の変化を、駆動電流が通常より増加することを検出して行う。

[装着手段]

25 椎間板ヘルニアは、脊椎、或いは腰椎の椎間板の髄核ならびに線維輪部分が突出し、例えば第 4 腰椎椎間板や第 5 腰椎椎間板に生じた場合は坐骨神経を圧迫し、坐骨神経痛など腰痛の原因ともなる。装着手

段はこのように椎間板ヘルニア発症部位である頸椎、脊椎、或いは腰椎の背面側に装着し、超音波トランスデューサーを内蔵した超音波治療ヘッドモジュールを背中皮膚に固定するハウジング部を備え、ベルト等で固定するタイプのものを使用する。

5

実施例

以下、本発明の椎間板ヘルニア自然退縮促進装置を用いた場合の椎間板ヘルニア自然退縮促進効果について実施例を挙げて説明する。椎間板ヘルニアの自然退縮に対する超音波照射の効果をラットを用いて

10 確認した。

[実験用超音波照射装置]

動物実験用の超音波照射装置は、上記椎間板ヘルニア自然退縮促進装置の構成を一部改変して使用した。まず、本体に発振装置、超音波

15 波形合成装置を移設し、同時の6つの超音波生成装置を制御できるように変更し、異常検出回路は廃止した。また、図4に示すように、6つの超音波生成装置を水槽内に固定するためのフレーム、超音波の反射を防ぐ為の超音波吸収材を追加した。超音波照射時には、超音波吸収材を培養皿上面に被せて、培養液と空気層間の超音波の反射を防い

20 だ。超音波出力条件は、図3の装置と同じ、超音波周波数：1.5MHz、超音波出力：30mW/cm² (SATA)、パースト幅：200μs、繰返し周波数：1kHzの特性を有する波形とした。

[椎間板ヘルニア退縮モデル作成条件]

25 実験は、波呂らが考案した椎間板ヘルニア退縮モデルに準じてラットを用いて行った(The Journal of Clinical Investigation、Vol.105、2000を参照)。マウス自然退縮モデルでも実施したが、椎間板が非常

に小さく、超音波照射によるヘルニア退縮への効果を検出するのが難しかった。そこで、マウスよりも椎間板が大きいラットのモデルを開発した。詳しくは、ラット（雄、体重 150～250g）の腹腔内に 4.05% チオグリコレート培地（Difco 社、BREWR TIOGLYCOLATE MEDIUM）を
5 0.1cc/g 注射し、3～4 日後に Mφ細胞を採取する。ラット（雄、体重 150～200g）の尾部椎間板を採取し、湿重量測定後、Mφ細胞（細胞密度 1,200 万/well）と共培養を行う。培養 4 日後に再び椎間板湿重量を測定する。この様に作製した椎間板ヘルニア自然退縮モデルを用いて、
10 毎日、実験用超音波照射実験装置を用いて、低出力超音波を椎間板ならびに Mφ細胞に照射し、椎間板の湿重量変化の解析、培養液中のタンパク質濃度の測定ならびに免疫染色による組織学的な検証により、超音波照射の効果を検討した。

実験群として、以下の 6 群および対照群を設定し、超音波照射の効果を確認した。

15 [超音波照射群]

超音波照射群 1：超音波出力ユニットを超音波が発生する状態で、1 日 20 分間、培養日数期間、椎間板および Mφの共培養系に照射した（18 例）。

20 超音波照射群 2：超音波出力ユニットを超音波が発生する状態で、1 日 20 分間、培養日数期間、椎間板の培養系に照射した（5 例）。

超音波照射群 3：超音波出力ユニットを超音波が発生する状態で、1 日 20 分間、培養日数期間、Mφの培養系に照射した（5 例）。

[超音波非照射群]

25 超音波非照射群 1：超音波出力ユニットを超音波が発生しない状態で、1 日 20 分間、培養日数期間、椎間板および Mφの共培養系に使用した（5 例）。

超音波非照射群 2：超音波出力ユニットを超音波が発生しない状態で、1 日 20 分間、培養日数期間、椎間板の培養系に使用した（5 例）。

超音波非照射群 3：超音波出力ユニットを超音波が発生しない状態で、1 日 20 分間、培養日数期間、Mφ の培養系に使用した（5 例）。

5

〔対照群〕

対照群 1：椎間板および Mφ を共存させた状態で、通常の培養をした（5 例）。

対照群 2：椎間板のみを通常培養した（5 例）。

10 対照群 3：Mφ のみを通常培養した（5 例）。

〔評価方法〕

椎間板を採取後に、椎間板のみで 2 時間培養させ（椎間板に培養液を含ませる為）、湿重量を測定した。その後、共存培養を行い、4 日間の超音波照射後、各椎間板の湿重量を再度測定して湿重量の変化を検索した（図 5）。その後、細胞上清液を採取し、オステオポンチンの濃度を ELISA 法で測定した。測定には、株式会社免疫生物研究所製キットを使用した（図 6）。オステオポンチンは Mφ の浸潤に関与しており、椎間板内の軟骨細胞により放出される。同様に MCP-1 の細胞上静中の濃度を ELISA 法で測定した（図 7）。測定には、株式会社免疫生物研究所製キットを使用した。MCP-1 は単球遊走因子であり、Mφ により放出され、炎症反応に関係している。

また、椎間板組織切片を作製し、組織切片をヘマトキシレン・エオジン (HE) 染色、Safranin-O 染色（和光純薬工業株式会社製）、ストロムライシン 1 (MMP-3) 染色（第一ファインケミカル株式会社製）、アポプ・タグ染色（コスモ・バイオ株式会社製）を行い、光学顕微鏡下で、椎間板の組織構造などを評価した（図 8～図 11、表 1）。

尚、Safranin-O 染色は軟骨基質を特異的に染色し、アポプ・タグ染色はプログラム化された細胞死を検出する。また、MMP-3 はプロテオグリカンのコアプロテインならびに細胞外マトリックス成分の分解に関与する。

5 [結果]

超音波照射群 1（椎間板と Mφ の共存培養＋超音波刺激）において椎間板の湿重量が約 45.2%減少しており、他群と比較して最も顕著な減少を示した（図 5）。また、超音波照射群 1 において、細胞上清液中のオステオポンチンの発現量は最も少なく、逆に MCP-1 発現量は最も多かった。このことは、Mφ の椎間板細胞への浸潤が他群と比較して効率よく行われている事を示唆している（図 6, 図 7）。

HE 染色、Safranin-O 染色結果では、超音波照射群 1 に椎間板構成軟骨細胞の核の凝縮、および線維輪の不整などが認められた（図 8, 表 1）。これらの原因としては、MMP-3 が細胞外基質に多量に発現した結果、アポトーシス細胞死が起こっている事が考えられる（図 9～11）。

表 1 HE 染色画像による評価

	超音波 照射群 1	超音波 非照射群 1	超音波 照射群 2	超音波 非照射群 2
軟骨細胞減少	++	++	+-	+-
軟骨細胞の核の凝集	++	++	+-	+-
軟骨細胞質好酸性変化	+	+	-	-
軟骨細胞肥大	-	-	++	++
線維輪不整	+	-	-	-
細胞外基質の減少	+	-	-	-

-: 変化なし, +-: わずかな変化, +: 軽度の変化, ++: 中等度の変化

以上をまとめると、超音波照射群 1 において、

- 1) 椎間板の湿重量が最も減少する、2) MCP-1 の発現量が最も増加する、3) オステオポンチンの発現量が最も減少する、4) MMP-3 が細胞外基質に最も発現する、5) 線維輪の不整、細胞外基質の減少が生じる、6) 細胞内の核の凝集、縮小が生じる、7) 軟骨細胞数が減少し、アポトーシス細胞死が起こる事で、退縮が促進される、事が明らかになった。

- 10 椎間板ヘルニア自然退縮モデル系において、超音波刺激により Mφ から MCP-1 などの液性因子が増加し、それらに反応した椎間板構成細胞が MMP-3 発現を増加させ、細胞外基質の増加により椎間板構成細胞が死滅していく可能性が示唆された。

発明の効果

- 15 本発明によれば、超音波照射により、ヘルニア塊の組織分解が促進する。本装置を用いる事で、家に居ながら、1日あたり20分程度の短時間の超音波照射により、椎間板ヘルニアを非侵襲的に治療することが可能となる。

請求の範囲

1. 超音波照射により椎間板ヘルニア脱出部位の自然退縮を促進させる装置であり、少なくとも1つの超音波トランスデューサー、
5 超音波発信器及び超音波トランスデューサーの椎間板ヘルニア脱出部位への装着手段を備えた椎間板ヘルニア自然退縮促進装置。
2. 該超音波トランスデューサーから照射する超音波が、周波数 1.3
10 出力 1~100mW/cm² (SATA: Spatial Average-Temporal Average、空間時間平均) の超音波を照射する手段である請求項 1 記載の椎間板ヘルニア自然退縮促進装置。
3. 該超音波が、周波数 1.5MHz、繰り返し周期 1kHz、パースト幅 200
15 μ s、出力 30mW/cm² の超音波であることを特徴とする請求項 2 記載の椎間板ヘルニア自然退縮促進装置。
4. 椎間板ヘルニア脱出部位に対して、皮膚表面から超音波を照射することを特徴とする椎間板ヘルニア自然退縮促進方法。
5. 該超音波が、周波数 1.3~2MHz、繰り返し周期 100~1,000Hz、
20 パースト幅 10~2000 μ s、出力 1~100mW/cm² (SATA: Spatial Average-Temporal Average、空間時間平均) の超音波であることを特徴とする請求項 4 記載の椎間板ヘルニア自然退縮促進方法。
6. 該超音波が、周波数 1.5MHz、繰り返し周期 1kHz、パースト幅 200
25 μ s、出力 30mW/cm² の超音波であることを特徴とする請求項 5 記載の椎間板ヘルニア自然退縮促進方法。
7. 椎間板ヘルニア脱出部位に対して、皮膚表面から超音波を照射することを特徴とする椎間板ヘルニア治療方法。

8. 該超音波が、周波数 1.3~2MHz、繰り返し周期 100~1,000Hz、パースト幅 10~2000 μ s、出力 1~100mW/cm² (SATA: Spatial Average-Temporal Average、空間時間平均) の超音波であることを特徴とする請求項 7 記載の椎間板ヘルニア治療方法。
- 5 9. 該超音波が、周波数 1.5MHz、繰り返し周期 1kHz、パースト幅 200 μ s、出力 30mW/cm² の超音波であることを特徴とする請求項 8 記載の椎間板ヘルニア治療方法。

1/10

図1

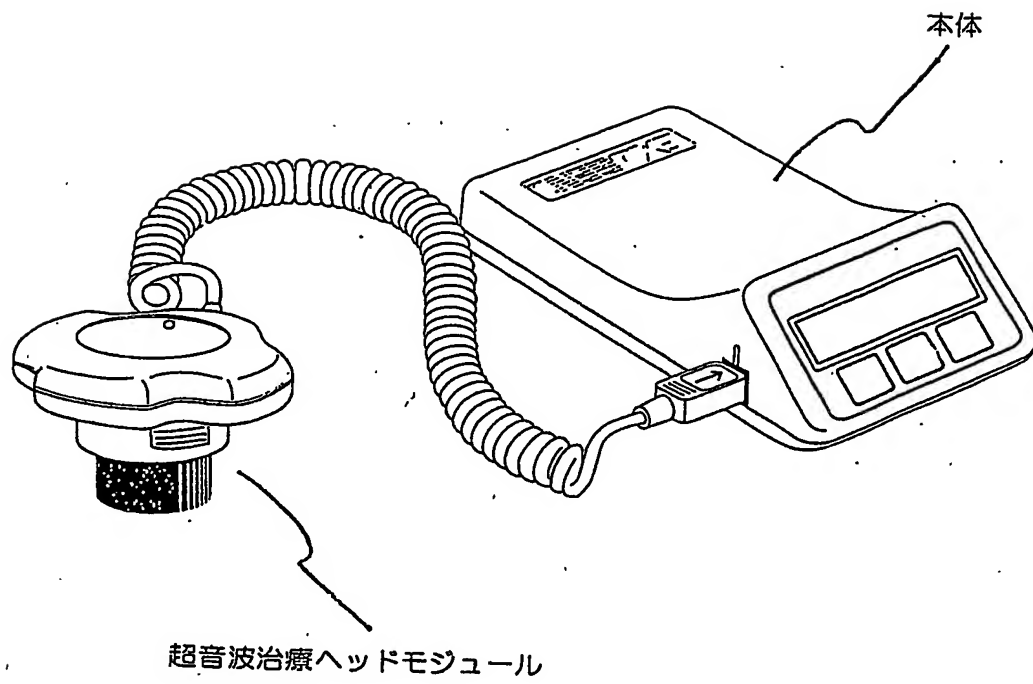


図2

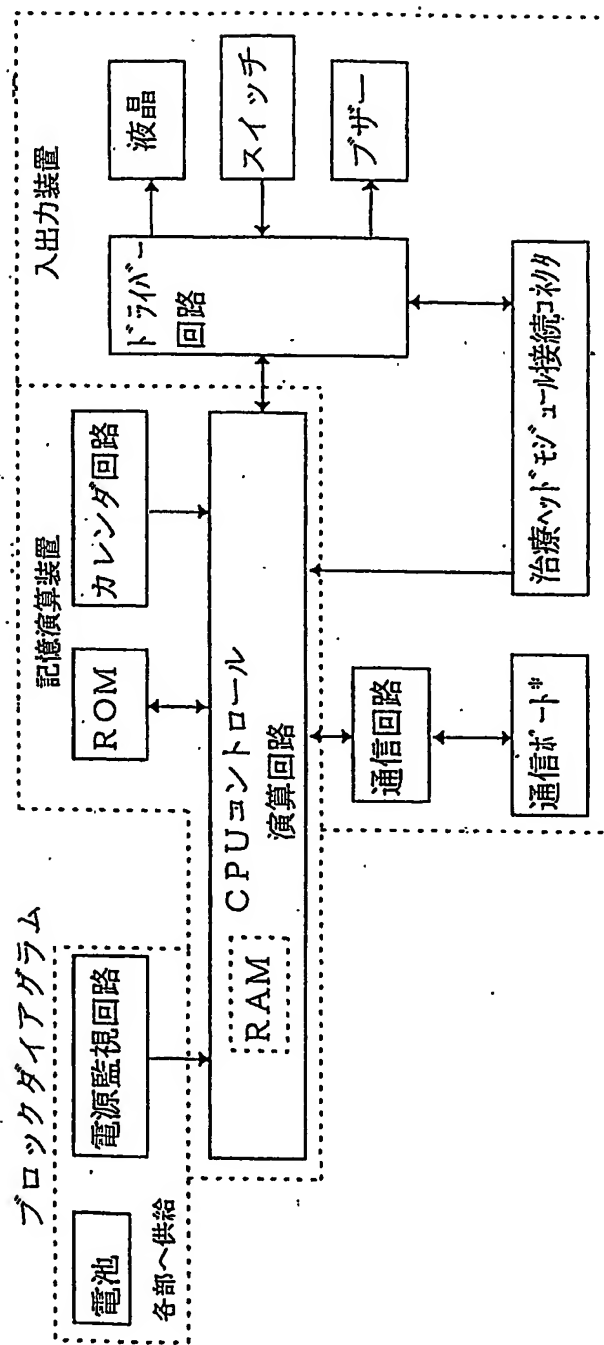


図3

ブロックダイアグラム

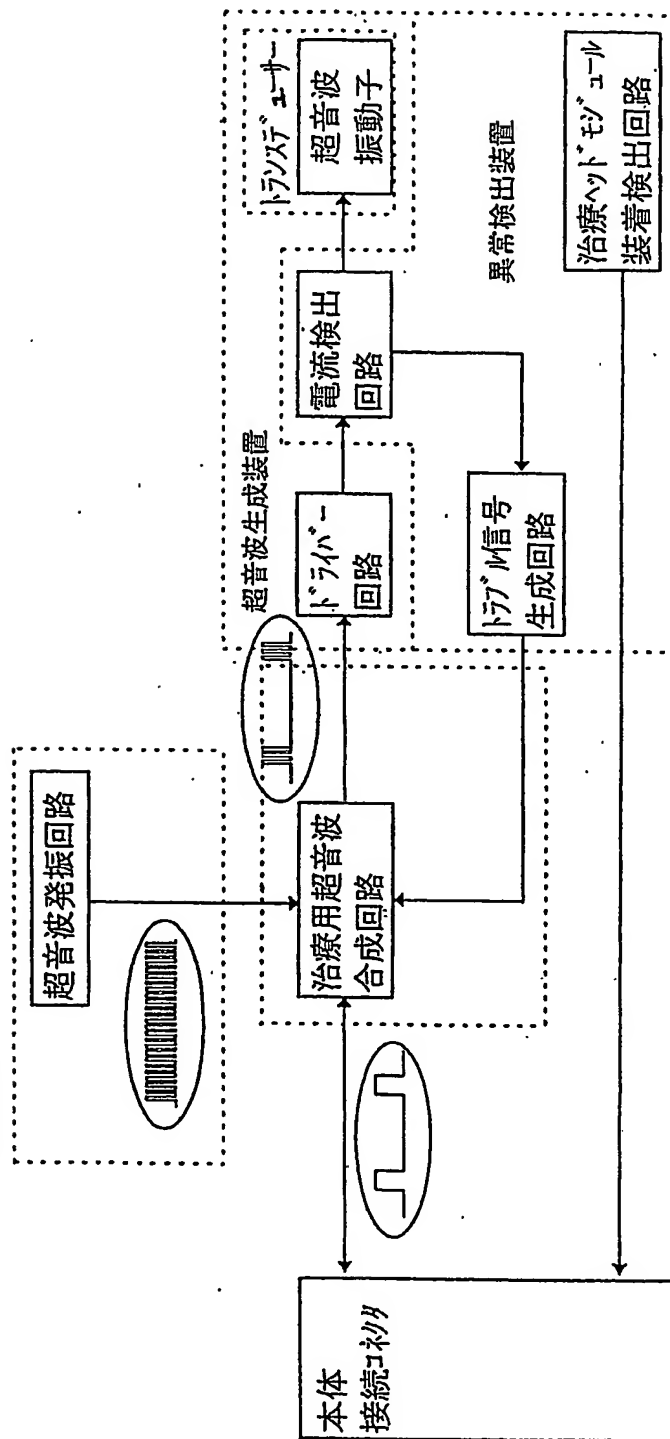
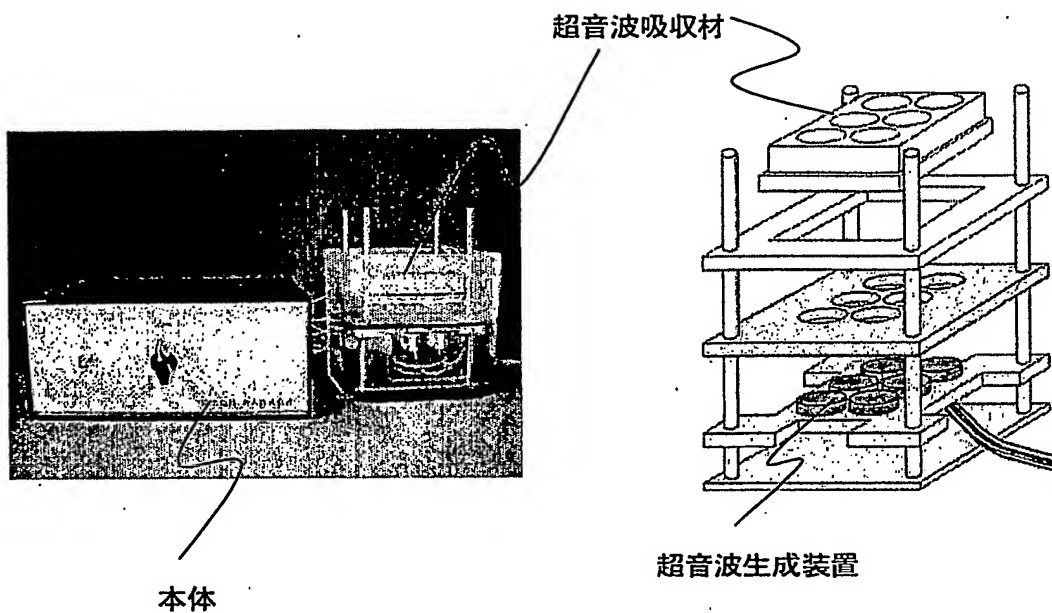
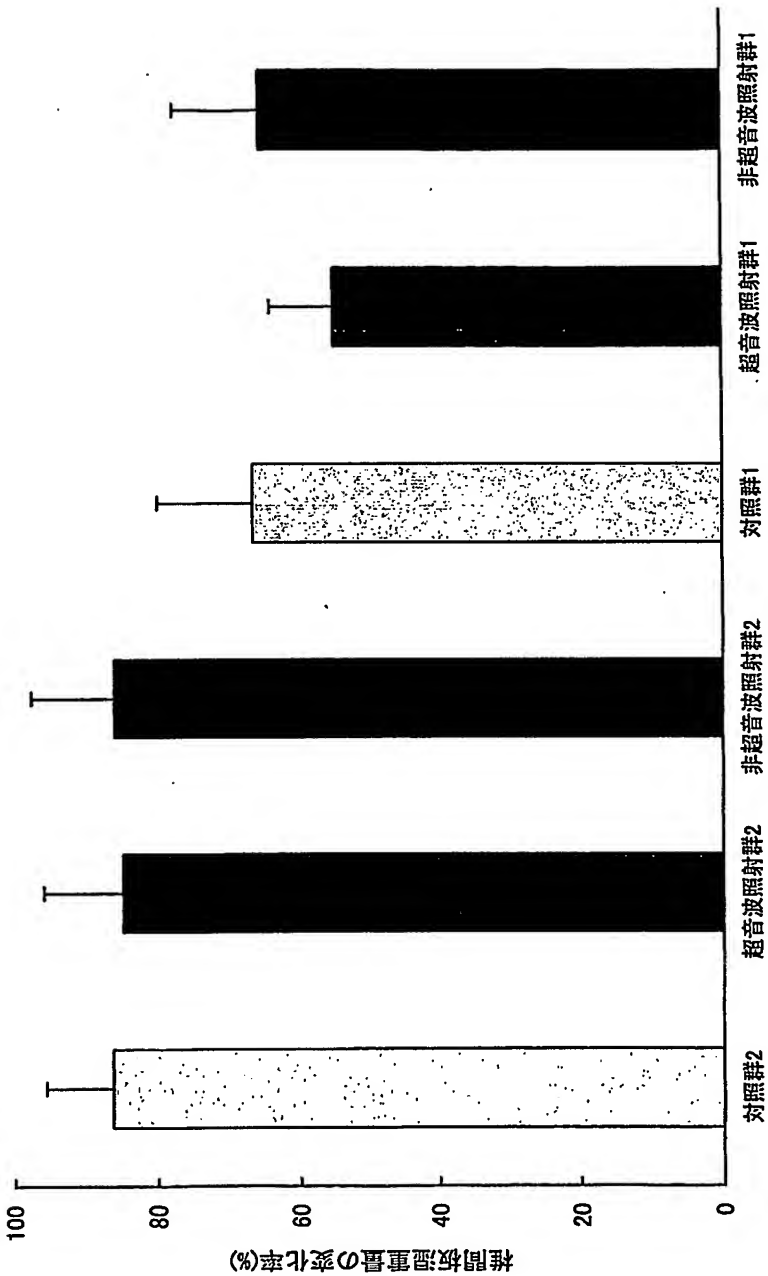


図 4



< 実験装置外観図 >

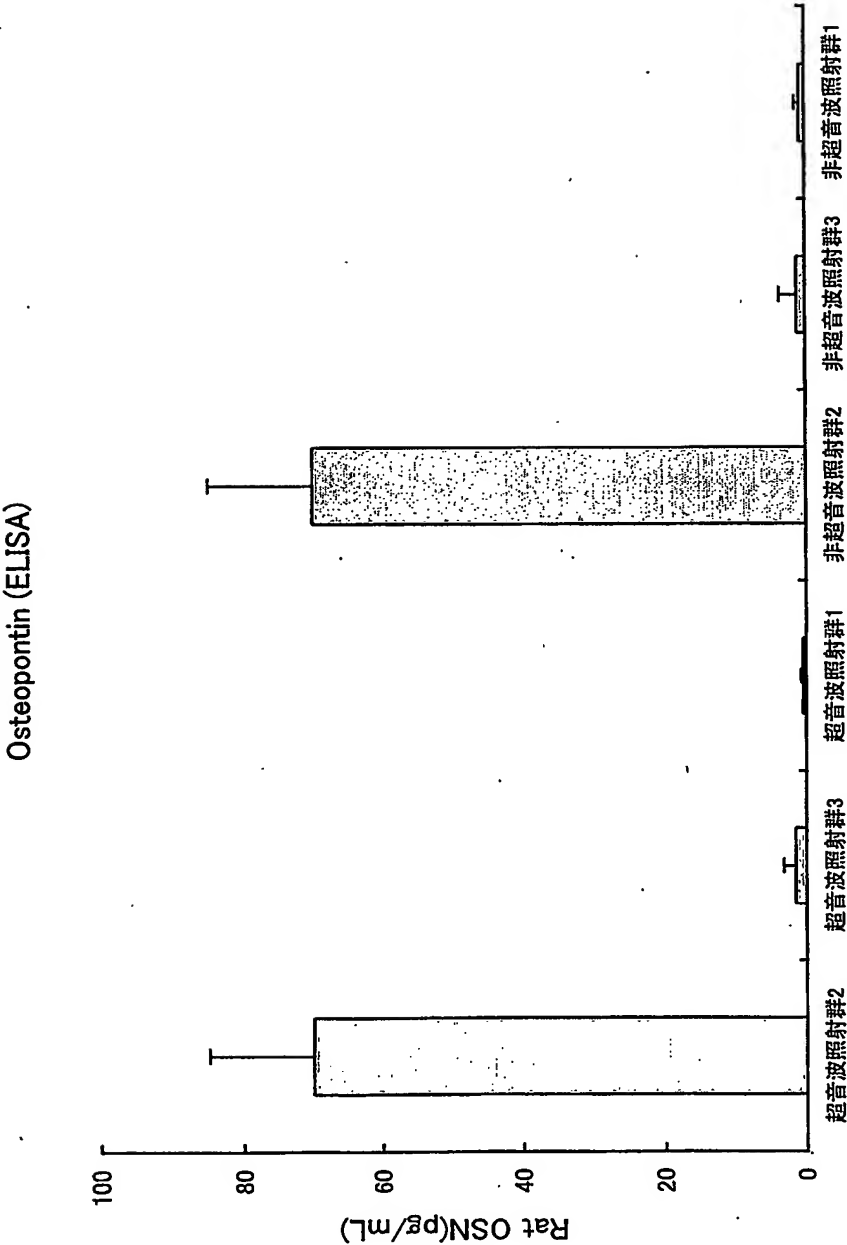
<超音波フレーム図>



(n=5~18, paired-t 検定: **<0.01, *<0.05)

図 5

図 6



(n=5~10, paired-t 検定; * < 0.05)

図 7

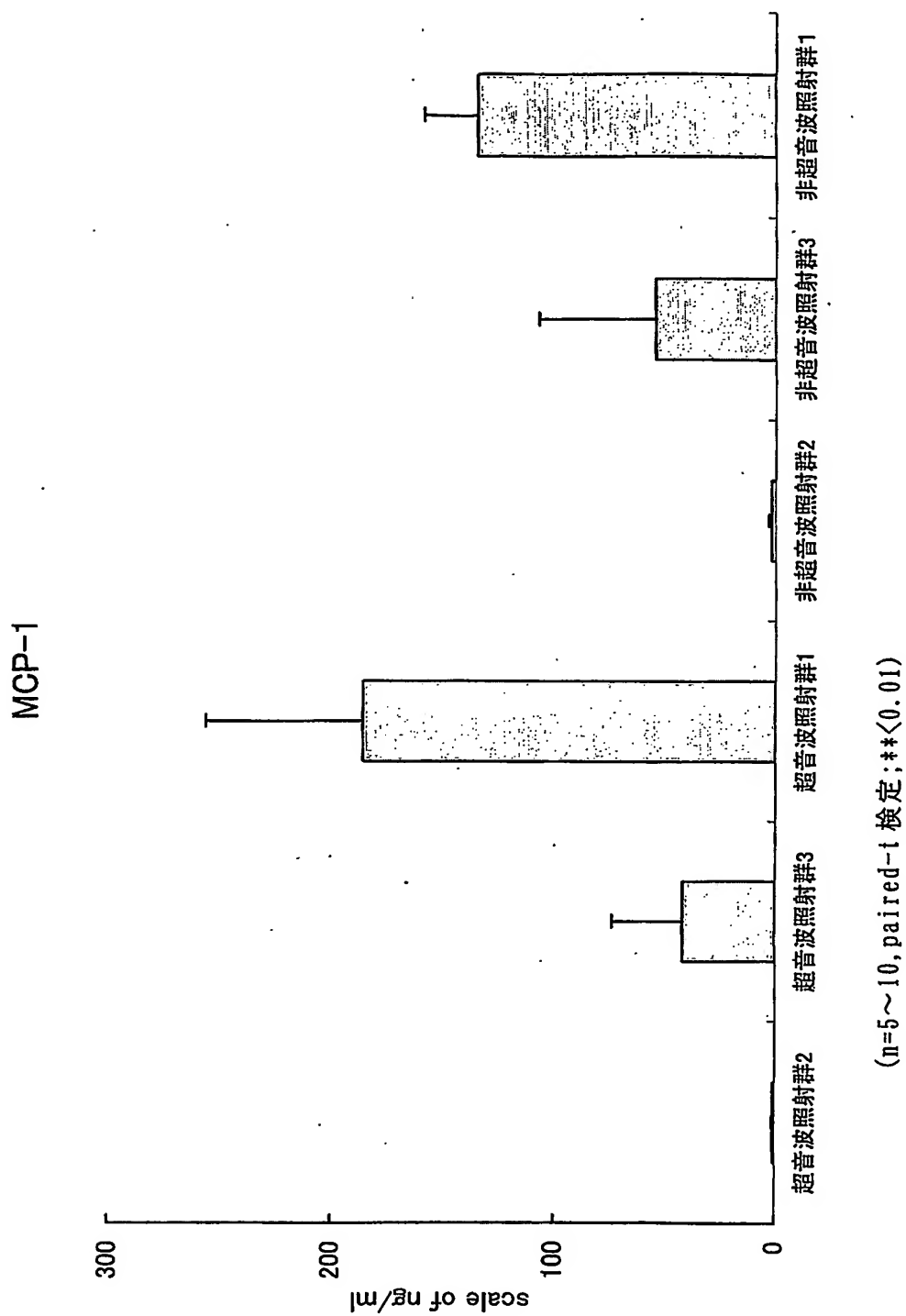
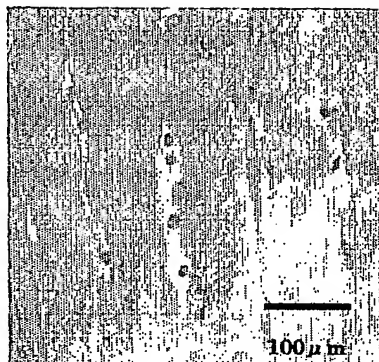
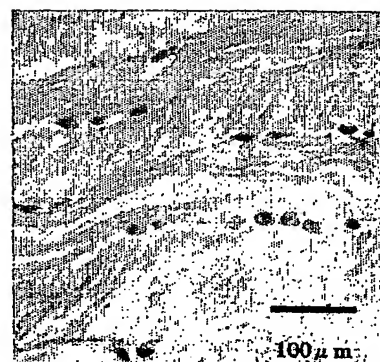


図 8

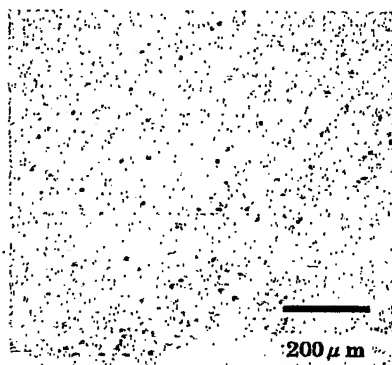


超音波照射群 1

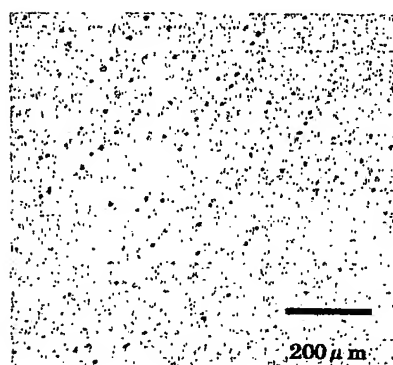


超音波非照射群 1

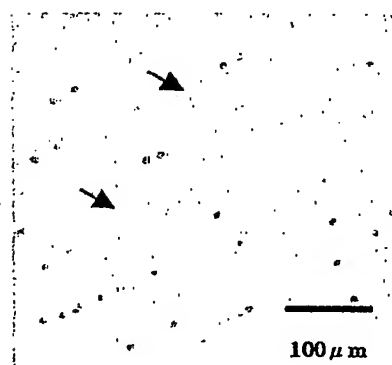
図 9



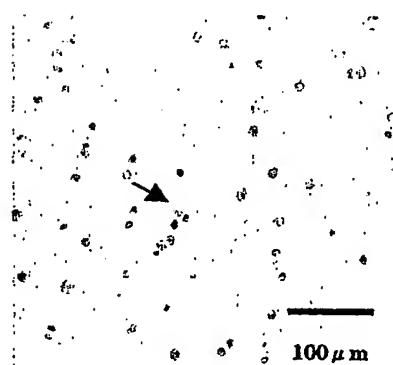
超音波照射群 1



超音波非照射群 1



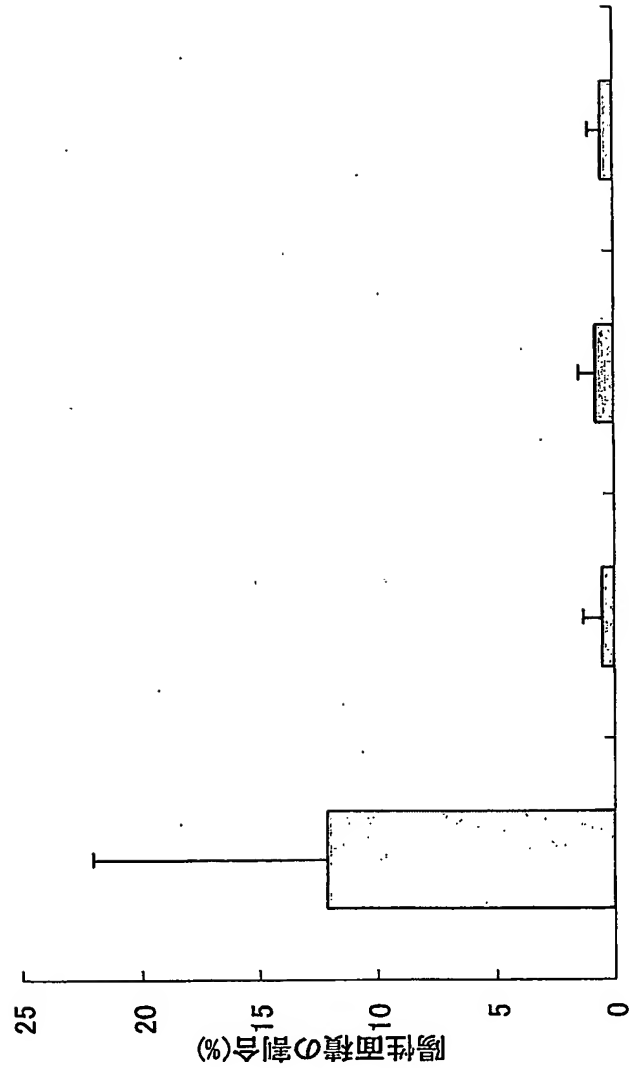
超音波照射群 1



超音波非照射群 1

図 10

MMP-3 免疫染色結果

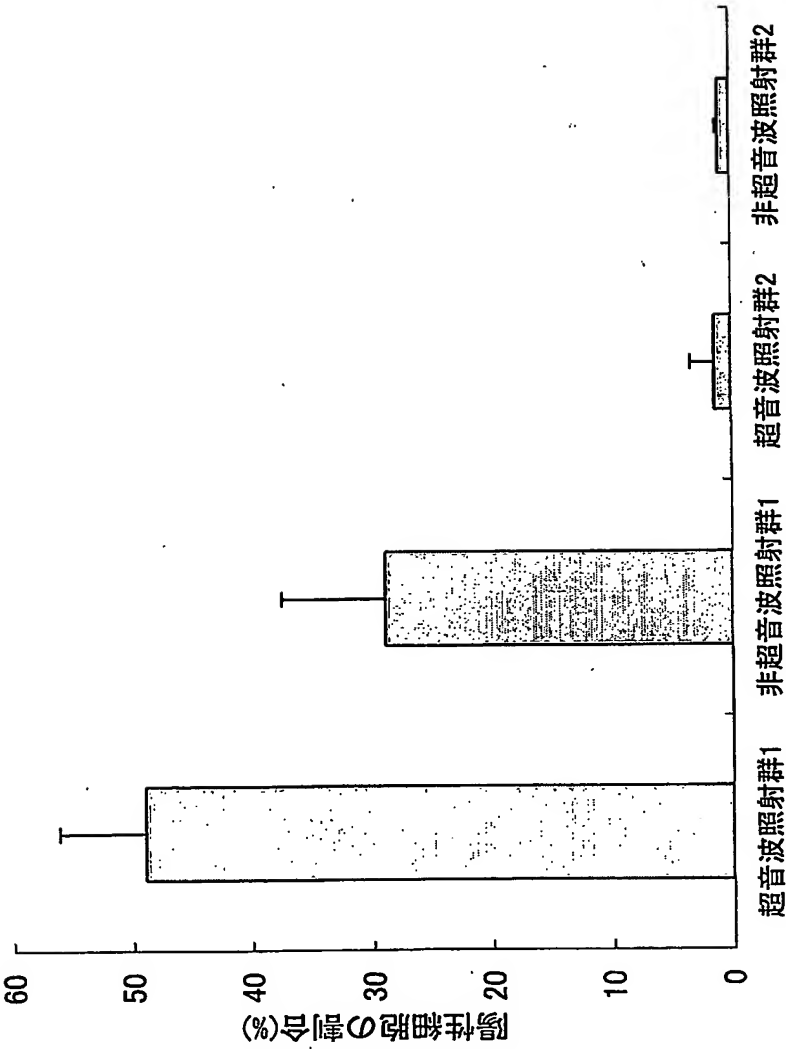


超音波照射群 1 超音波非照射群 1 超音波照射群 2 超音波非照射群 2
(n=2~4)

10/10

図 1 1

TUNNEL 免疫染色



(n=2~4)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/011525

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ A61B17/56, A61B18/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁷ A61B17/56, A61B18/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1926-1996 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2004
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2004 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2004

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2002/005896 A1 (DIAGNOS NAVIGATION AND TREATMENT SCANDINAVIA AB.), 24 January, 2002 (24.01.02), Column 4, lines 17 to 27; Fig. 1 & JP 2004-503344 A Page 5, lines 44 to 49 & US 2003/0163066 A1	1-3
Y	JP 10-295718 A (Scandimed International AB.), 10 November, 1998 (10.11.98), Column 6, lines 11 to 17; Fig. 1 & US 6254553 B1 Page 3, lines 3 to 23 & EP 0872262 A2	1-3

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
09 November, 2004 (09.11.04)

Date of mailing of the international search report
30 November, 2004 (30.11.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/011525

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2003-611 A (Teijin Ltd.), 07 January, 2003 (07.01.03), Column 2, lines 35 to 37 & US 2004/0015105 A1 Page 1, right column, lines 29 to 31 & EP 1400212 A1 & WO 2003/000147 A1	1-3
A	WO 2002/028302 A1 (EXPANDING CONCEPTS, L.L.C.), 11 April, 2002 (11.04.02), Full text; all drawings & JP 2004-531279 A & US 2003/0158591 A1	1-3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/011525

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 4-9
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 4 to 9 are relevant to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ A61B 17/56
A61B 18/04

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ A61B 17/56
A61B 18/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1996年
日本国公開実用新案公報 1971-2004年
日本国登録実用新案公報 1994-2004年
日本国実用新案登録公報 1996-2004年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 2002/005896 A1 (DIAGNOS NAVIGATION AND TREATMENT SCANDINAVIA AB) 2002.01.24, 第4欄第17-27行, 第1図 & J P 2004-503344 A, 第5頁第44-49行 & US 2003/0163066 A1	1-3
Y	J P 10-295718 A (スキャンダイムト インターナショナル アクチボラゲット) 1998.11.10, 第6欄第11-17行, 第1図 & US 6254553 B1, 第3頁第3-23行 & EP 0872262 A2	1-3

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

09.11.2004

国際調査報告の発送日

30.11.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
郵便番号100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

稲村 正義

3 E

3 2 1 7

電話番号 03-3581-1101 内線 3345

C (続き) . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 2003-611 A (帝人株式会社) 2003.01.07, 第2欄第35-37行 & US 2004/0015105 A1, 第1頁右欄第29-31行 & EP 1400212 A1 & WO 2003/000147 A1	1-3
A	WO 2002/028302 A1 (EXPANDING CONCEPTS, L.L.C.) 2002.04.11, 全文, 全図 & JP 2004-531279 A & US 2003/0158591 A1	1-3

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 4-9 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲 4-9 は、治療による人体の処置方法に該当し、PCT 第17条(2)(a)(i) 及びPCT 規則39.1(iv) の規定により、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT 規則6.4(a) の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.